

転写制御の新しい「裏方タンパク質」

武田薬品工業㈱開拓第二研究所 西 一紀

多くの遺伝子の転写制御は、第一に、遺伝子上の制御 DNA 領域とタンパク性の転写制御因子との相互作用に大きく依存する。また、転写因子の作用を制御する機構もいくつか知られており、転写因子のリン酸化による DNA 結合能と転写活性化の制御や、転写因子の細胞質から核への移行での制御などはその代表例である。このことを少し強引に一つの演劇風にたとえるならば、転写制御という題名のもと、DNA と転写因子が主演俳優、リン酸化制御と転写因子の核移行はそれぞれ役者の舞台衣装と舞台への登場、とでも言えよう。しかし、こうした舞台の演出に多くの裏方が不可欠なように、転写制御にもまだまだ未知のスタッフが存在し、活躍しているだろう。今回紹介する「*crm1*」は、その重要スタッフの一員として考えてよさそうである。

そもそも *crm1* 遺伝子は、当初、染色体高次構造の維持 (chromosome region maintenance) に関与する細胞増殖に必須な遺伝子として、分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* からクローン化された。¹⁾ その低温感受性変異株は、制限温度下で棒状、糸状に見える染色体の形態異常を示すほか、菌体粗タンパク抽出液の電気泳動後の CBB 染色でも認められる、複数のタンパク質の発現上昇というユニークな特徴を有している。とりわけ、p25 と命名された約 25 kDa のタンパク質のそれは顕著であり、最近その部分アミノ酸配列が決定され、それを基に p25 遺伝子もクローン化された。²⁾

一方、そこで「主役」を演じていると思われるのが *jun/AP-1* 様転写因子、*pap1* である。*pap1* 遺伝子はまず、プロテインキナーゼ阻害剤スタウロsporin に対し耐性を賦与する分裂酵母の遺伝子としてクローン化された。³⁾ 本遺伝子産物は、*jun*, AP-1, GCN4, YAP1 に代表されるロイシンジッパー構造を有しており、実際、SV40 エンハンサーの AP-1 配列に結合することが証明されたことから、分裂酵母の *jun/AP-1* 様因子 (*pombe* AP-1-like factor) と考えられた。³⁾ そこで次にこの内在性ターゲットを同定するため、AP-1 認識配列を有する分裂酵母の遺伝子を検索した。その結果、前述の p25 が該当してきたのである。*pap1* は予想された通り、p25 遺伝子の AP-1 配列に結合することが証明され、また p25 の発現量は、確かに *pap1* の発現量の増減に依存することも明らかになった。²⁾

以上のことから、*crm1* 遺伝子の変異で、p25 の発現増大が起こることとは、言い換えれば、通常は *crm1* が *pap1* 活性を負に制御していることになる。事実、遺伝解析から、*crm1* の p25 発現制御のみならず、それ以外の *crm1* 変異株のさまざまな表現形質も、ほとんどが *pap1* に依存することがわかり、²⁾ *crm1*, *pap1* 両遺伝子の密接な関係が示された。当然のことながら、次にどうやって *crm1* が *pap1* 活性を抑えるのか、その分子機能について興味を持たれるが、今のところよく分っていない。*pap1* タンパクは AP-1 同様、リン酸化されているようだが、²⁾ *crm1* タンパクがそのリン酸化や脱リン酸化に関与している酵素であることを示唆する知見はまだ得られていない。また *crm1* タンパクは、核内、特に核膜周辺に局在している¹⁾ ことから、ヒストンのようにクロマチンレベルで転写活性を制御し、*pap1* はそれと相互作用する転写因子の一つであるとも考えられる。いずれにしろ、今後、酵母での遺伝解析をうまく生化学的解析と融合させていくことで新展開が生まれることを期待したい。また最近、*crm1* がレプトマイシン耐性遺伝子として再クローン化され、分裂酵母における本薬剤の効果が *crm1* 変異株の形質と酷似していたことから、細胞周期阻害剤レプトマイシンの標的分子が *crm1* タンパクそのものであることが強く示唆されている。⁴⁾ 本薬剤もまた有力な解析手段となり得るだろう。さらに注目すべきことに、本遺伝子の機能ホモログ、CRM1 が出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* からクローン化され、²⁾ またヒト培養細胞 (HeLa) にも抗 *crm1* 抗体と結合するタンパク質が確認されている¹⁾ ことから、*crm1* は進化的にも高度に保存されたタンパク質のようである。高等真核細胞において、多くの外来刺激や遺伝子産物が AP-1 を活性化することは知られているが、*crm1* ホモログは分裂酵母の場合と同様、逆に不活性化に関与しているかもしれない。

「*crm1*」は、少なくとも分裂酵母の細胞核という「舞台」において、「役者 (*pap1*)」の身勝手な「振舞い (転写)」をうまく抑える「裏方役」を果たしているように思われる。しかしこの裏方が、いつ何時自ら主役となって別の表舞台に突如登場することもあるやもしれない。「同類裏方」の他の舞台 (ヒト、出芽酵母など) での働きぶりと共に、これからが楽しみである。

1) Adachi, Y. and Yanagida, M.: *J. Cell Biol.*, **108**, 1195 (1989).

2) Toda, T. et al.: *Mol. Cell. Biol.*, **12**, 5474 (1992).

3) Toda, T. et al.: *Genes Dev.*, **5**, 60 (1991).

4) 西ら: 農化, **66**, 392 (1992).